

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2004 年 9 月 16 日 (16.09.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/078751 A1(51) 国際特許分類: C07D 405/04, A61K 31/501, A61P
1/04, 19/02, 29/00, 37/02, 37/08, 43/00市小川 1 6 0 1 - 1 1 セルシオヒルズすずかけ台
1 3 0 4 Tokyo (JP). 大口 正夫 (OHKUCHI, Masao)
[JP/JP]; 〒3590041 埼玉県所沢市中新井 3 - 9 - 5
Saitama (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/002633

(22) 国際出願日: 2004 年 3 月 3 日 (03.03.2004)

(74) 代理人: 特許業務法人アルガ特許事務所 (THE
PATENT CORPORATE BODY ARUGA PATENT
OFFICE); 〒1030013 東京都中央区日本橋人形町
1 丁目 3 番 6 号共同ビル Tokyo (JP).

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
60/452,564 2003 年 3 月 7 日 (07.03.2003) US(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 興和株
式会社 (KOWA CO., LTD.) [JP/JP]; 〒4608625 愛知県
名古屋市中区錦三丁目 6 番 2 9 号 Aichi (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 佐藤 精一
(SATO, Seiichi) [JP/JP]; 〒1670043 東京都杉並区
上荻 4 - 4 - 1 - 2 0 2 Tokyo (JP). 古志 朋之
(KOSHI, Tomoyuki) [JP/JP]; 〒3530006 埼玉県志木
市館 2 - 4 - 4 - 2 0 6 Saitama (JP). 溝口 俊美
(MIZOGUCHI, Toshimi) [JP/JP]; 〒3580011 埼玉県入
間市下藤沢 1 3 1 4 - 3 - 7 0 3 Saitama (JP). 安岡
京子 (YASUOKA, Kyoko) [JP/JP]; 〒2070012 東京都
東大和市新堀 3 - 1 9 - 3 - 3 0 5 Tokyo (JP). 熊
井 奈都代 (KUMAI, Natsuyo) [JP/JP]; 〒3540017 埼玉
県富士見市針ヶ谷 1 - 1 6 - 1 3 - 5 0 1 Saitama
(JP). 戸塚 順子 (TOTSUKA, Junko) [JP/JP]; 〒1790071
東京都練馬区旭町 1 - 7 - 1 Tokyo (JP). 田村 正宏
(TAMURA, Masahiro) [JP/JP]; 〒1890022 東京都町田(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が
可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL,
SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG,
KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY,
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC,
NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

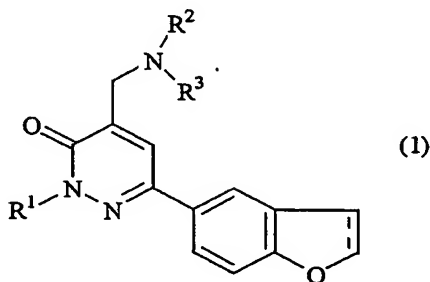
添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: BENZOFURAN DERIVATIVE

(54) 発明の名称: ベンゾフラン誘導体

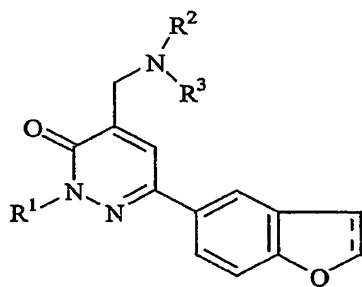
(57) Abstract: A compound represented by the general formula (1):
(wherein R¹ represents optionally substituted alkyl or optionally substituted
alkenyl; and R² and R³ each represents hydrogen, alkyl, hydroxyalkyl,
dihydroxyalkyl, or alkynyl, provided that R² and R³ may form an optionally
substituted, nitrogenous, saturated, heterocyclic group in cooperation
with the adjacent nitrogen) and a medicinal composition containing the
compound. The compound functions to inhibit the production of a tumor
necrosis factor (TNF- α) and has satisfactory oral absorbability.

[続葉有]



(57) 要約:

本発明は一般式 (1)



(1)

(式中、R¹は置換基を有していても良いアルキル基又は置換基を有していても良いアルケニル基を示し；

R²及びR³は、それぞれ水素原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、ジヒドロキシアルキル基又はアルキニル基を示すか、R²とR³が隣接する窒素原子と一緒にあって、置換基を有していてもよい含窒素飽和複素環式基を形成してもよい。)

で表される化合物及びこれを含む医薬組成物に関する。腫瘍壊死因子 (TNF- α) 産生抑制作用を有し、経口吸収性が良好である。

明 細 書

ベンゾフラン誘導体

技術分野

本発明は、優れた腫瘍壊死因子（ $\text{TNF}-\alpha$ ）産生抑制作用を示し、経口吸収性が高く、アレルギー性疾患、免疫性疾患、炎症性疾患等の予防及び治療に有用なベンゾフラン誘導体、並びにこれを有効成分とする医薬に関する。

背景技術

腫瘍壊死因子（ $\text{TNF}-\alpha$ ）はマクロファージなどの細胞から産生される炎症性サイトカインの一つであり、多彩な生理作用を有し生体の防御、恒常性の維持に不可欠の存在である。一方、腫瘍壊死因子（ $\text{TNF}-\alpha$ ）の過剰産生は慢性関節リウマチ、変形性関節炎、喘息、気管支炎、アトピー性皮膚炎、炎症性内臓疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、後天性免疫不全症候群（ AIDS ）などのアレルギー性、炎症性疾患および自己免疫性疾患の原因の一つと考えられており、 $\text{TNF}-\alpha$ 産生抑制作用を有する化合物がこれらの疾患の予防薬又は治療薬として期待されている。

最近では、抗 $\text{TNF}-\alpha$ 抗体や可溶性 $\text{TNF}-\alpha$ レセプターが優れた臨床効果を示すことが報告され（*Lancet* 344 1105（1994）、*Ann. Intern. Med.* 130 478（1999））、抗 $\text{TNF}-\alpha$ 治療の概念はより根拠のあるものになってきている。

しかしながら、これらは生物製剤と呼ばれるもので注射による投与を避けることが出来ない。したがって、経口吸収可能な $\text{TNF}-\alpha$ 産生抑制作用を有する低分子化合物が求められている。

これまで、 $\text{TNF}-\alpha$ 産生抑制作用を有する低分子化合物として、オキシインドール誘導体（WO 0122966、特表2001-511449）、チアゾリル誘導体（WO

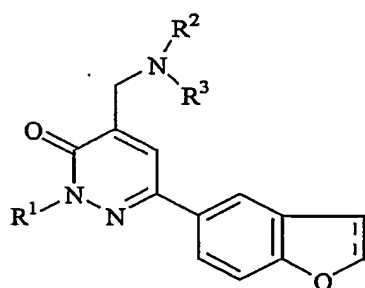
0164674)、ピロール誘導体(特開2001-181187、特表2000-514808)、ピペリジルピリミジン誘導体(特開2001-511764)、ピコリン酸誘導体(E P 926137)、イミダゾピリジン誘導体(WO 0158900)、テトラヒドロチエノ[2, 3-c]ピリジン誘導体(J P 13151779、J P 13158789、J P 13151780)、スルホンアミド誘導体(WO 01/62751、WO 01/62715)等が開示されている。しかしこれらは経口吸収に対する具体的な言及がなされていないものである。

また、TNF- α 産生抑制作用を有する化合物としてジヒドロピリダジノン誘導体(特開2000-290261)が開示されているが、本発明化合物とは化学構造が大きく異なるものである。

発明の開示

本発明者は、ベンゾフラン骨格の5位にピリダジニル基を導入することにより、良好な経口吸収性を有し、TNF- α 産生抑制効果に優れていることから、アレルギー性疾患、免疫性疾患、炎症性疾患等の予防及び治療薬として有用な化合物が得られることを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、一般式(1)



(1)

(式中、R¹は置換基を有していても良いアルキル基又は置換基を有していても良いアルケニル基を示し；

R²及びR³は、それぞれ水素原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、ジヒドロキシアルキル基又はアルキニル基を示すか、R²とR³が隣接する窒素原

子と一緒にあって、置換基を有していてもよい含窒素飽和複素環式基を形成してもよい。

破線は、この部分が二重結合になっていてもよいことを示す。) で表されるベンゾフラン誘導体又はその塩を提供するものである。

また、本発明は、当該ベンゾフラン誘導体 (1) 又はその塩を有効成分とする医薬を提供するものである。

また、本発明は、当該ベンゾフラン誘導体 (1) 又はその塩及び薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物を提供するものである。

また、本発明は、当該ベンゾフラン誘導体 (1) 又はその塩を投与することを特徴とする腫瘍壊死因子 (TNF- α) の過剰産生に起因する疾患の処置方法を提供するものである。

また、本発明は、当該ベンゾフラン誘導体 (1) 又はその塩の医薬製造のための使用を提供するものである。

本発明化合物 (1) は、優れた腫瘍壊死因子 (TNF- α) 産生抑制作用を示し、経口吸収性が高く、アレルギー性疾患、免疫性疾患、炎症性疾患等の予防及び治療に有用である。

図面の簡単な説明

図 1 は、本発明化合物 (実施例 7、実施例 10 及び 13) の経口吸収性を示す図である。

発明を実施するための最良の形態

一般式 (1) 中、アルキル基、ヒドロキシアルキル基及びジヒドロキシアルキル基のアルキル基部分は炭素数 1~12 のもの、より好ましくは炭素数 1~7 のものを示す。これらのアルキル基部分としては、直鎖、分岐鎖、環状又は環状構造を有するもの、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、

n-ブチル基、イソブチル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロプロピルメチル基、シクロプロピルエチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基等が挙げられる。

一般式(1)中、 R^1 で示されるアルキル基としては炭素数1~12、さらに炭素数1~7、特に炭素数1~5のものが好ましい。このアルキル基には、直鎖、分岐鎖、環状又は環状構造を有するものが含まれ、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソブチル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロプロピルメチル基、シクロプロピルエチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基等が挙げられ、特にメチル基、エチル基、イソブチル基、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基が好ましい。

R^1 で示されるアルケニル基としては、炭素数2~12のもの、さらに炭素数2~7、特に2~5のものが好ましい。当該アルケニル基としては、直鎖又は分岐鎖のもの、例えばビニル基、プロペニル基、ブテニル基、ペンテニル基等が挙げられる。

R^1 で示されるアルキル基及びアルケニル基に置換し得る基としては、置換基を有していてもよいアリール基及び置換基を有していてもよいヘテロアリール基が挙げられる。ここでアリール基としては、炭素数6~14のアリール基、例えばフェニル基及びナフチル基等が挙げられ、特にフェニル基が好ましい。また、ヘテロアリール基としては、1~3個の窒素原子を有する5又は6員環のヘテロアリール基、たとえばピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、ピリジル基、ピリミジル基、ピラジニル基、ピリダジニル基等が挙げられ、特にピリジル基が好ましい。

これらのアリール基又はヘテロアリール基に置換する基としては、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシ基等の1~3個が挙げられる。ここでハロゲン原子

としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられ、特にフッ素原子、塩素原子が好ましい。またアルキル基、アルコキシ基としては炭素数1～12、特に炭素数1～7のものが好ましい。

R^2 及び R^3 で示されるアルキル基、ヒドロキシアルキル基及びジヒドロキシアルキル基としては、炭素数1～12、特に炭素数1～7のものが好ましい。これらの基としては直鎖又は分岐鎖のものが好ましく、例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基、ヒドロキシブチル基、ジヒドロキシプロピル基、ジヒドロキシブチル基等が挙げられる。

R^2 及び R^3 で示されるアルキニル基としては炭素数3～12、特に炭素数3～7のものが挙げられ、例えばプロパルギル基（2-プロピニル基）等が挙げられる。

R^2 及び R^3 が隣接する窒素原子と一緒に形成する窒素含有飽和複素環式基としては、5～7員の飽和複素環、例えばピロリジニル基、ピペリジノ基、ピペラジニル基、ホモピペラジニル基、モルホリノ基等が挙げられ、特にピペラジニル基、ピペリジノ基、モルホリノ基が好ましい。

これらの複素環式基に置換する基としては、ハロゲン原子、アルキル基、アルコキシカルボニル基、アラルキル基等が挙げられる。ここでハロゲン原子としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。アルキル基としては炭素数1～12、好ましくは炭素数1～7のものが挙げられる。アルコキシカルボニル基としては C_1-C_{12} アルキルオキシカルボニル基、好ましくは C_1-C_7 アルコキシカルボニル基が挙げられる。アラルキル基としてはフェニル C_1-C_7 アルキル基、特にベンジル基が好ましい。

破線は、この部分に二重結合があってもよいことを示すが、この部分に二重結合がないのが好ましい。

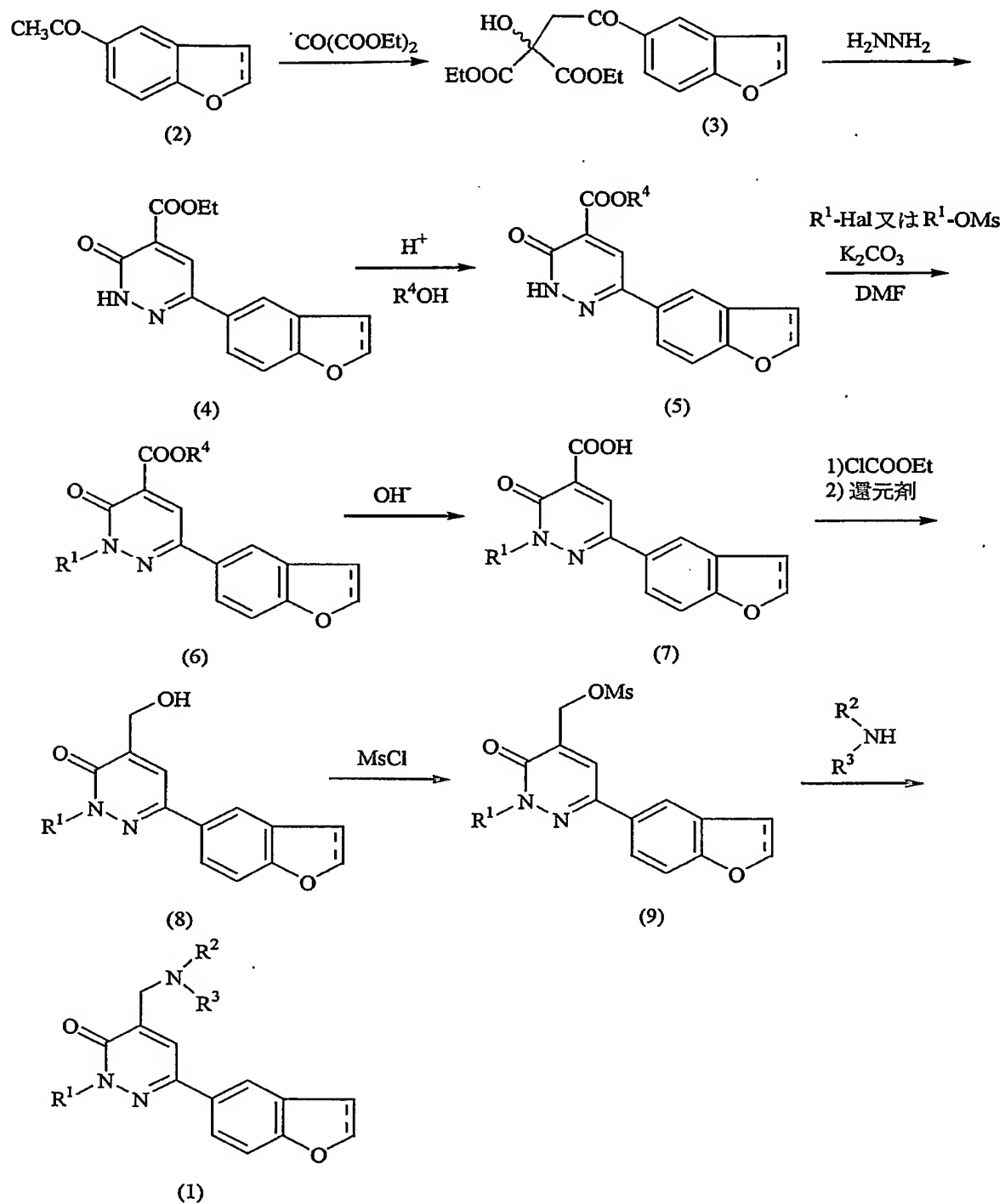
一般式(1)中、 R^1 としてはイソブチル基、シクロプロピルメチル基、シク

ロペンチルメチル基、シンナミル基、ハロゲノシンナミル基、ベンジル基、ハロゲノベンジル基、ジハロゲノベンジル基、（ハロゲノフェニル）プロピル基が特に好ましい。R²及びR³としては、それぞれ水素原子、C₁₋₇アルキル基、C₁₋₇ヒドロキシアルキル基、プロパルギル基が好ましい。R²とR³が形成する複素環式基としては、C₁₋₇アルキル又はベンジル基が置換していてもよいピペラジニル基、ピペリジノ基、ピロリジノ基又はモルホリノ基が好ましい。

また、本発明化合物（１）の塩としては酸付加塩が好ましく、当該酸付加塩としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩などの無機酸塩及びメタンスルホン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸、蔞酸塩などの有機酸塩などが挙げられる。

また、本発明化合物は溶媒和物の形態やケト-エノールの互変異性体の形態でも存在し得るが、かかる溶媒和物及び異性体も本発明に包含される。溶媒和物としては、製造時などに用いた溶媒、例えば、水、アルコールなどが付加したものであり、腫瘍壊死因子（TNF- α ）産生抑制作用などに悪影響を及ぼさないものであれば特に制限されるものではない。溶媒和物としては水和物が好ましい。

本発明化合物（１）は、例えば次の製法に従って製造することができる。



(式中、 R^4 はアルキル基を示し、Halはハロゲン原子を示し、Msはメタンスルホニル基を示し、 R^1 、 R^2 、 R^3 は前記と同じ)

以下、各反応工程について説明する。

まず、アセトフェノン類（２）から化合物（５）までの工程は、アセトフェノン類（２）とジエチルケトマロネートを加熱攪拌して化合物（３）とし、これにヒドラジンを作用させて閉環反応を行い、次いで例えば水酸化ナトリウム等のアルカリで処理することにより化合物（４）を得、これをメタノール等のアルコールを反応させて化合物（５）を得る。

得られた化合物（５）に炭酸カリウム等のアルカリ存在下に $R^1\text{-Hal}$ 又は $R^1\text{-OMs}$ を反応させて化合物（６）を得、これを加水分解して化合物（７）とし、これにクロロ炭酸エチルを作用させて酸無水物とした後水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤を用いて還元して化合物（８）が得られる。この化合物（８）にトリエチルアミン等の塩基の存在下にメタンスルホニルクロリドを反応させれば、この製法の鍵中間体である化合物（９）が得られる。

化合物（９）に所望のアミン類 [$R^2(R^3)\text{NH}$] を反応させることにより目的化合物（１）が得られる。この反応は、例えばアセトニトリルのような極性溶媒中で炭酸カリウム等のアルカリの存在下又は非存在下で行うのが好ましい。なお、アミン類の基 R^2 又は R^3 中にアミノ基がある場合には適当な保護基（例えばアルコキシカルボニル基）で保護した原料を用いて反応を行った後、当該保護基を脱離させてもよい。

R^2 及び R^3 が水素である化合物（１）を得るには、化合物（９）にフタルイミドカリウムを反応させ、次いでヒドラジン等を反応させることによっても行うことができる。

本発明化合物（１）の塩は、常法に従い有機酸又は無機酸を作用させることにより得られる。

本発明化合物（１）は、有機合成化学で常用される精製法、例えば、濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して単離、精製することができる。また、中間体においては、特に精製することなく次の反応に供することができる。また、反応溶媒、再結晶溶媒などの溶媒の溶媒和物、特に

水和物として得ることもある。

本発明化合物（１）は、後記実験例に示すように、優れたＴＮＦ－ α 産生抑制作用を示すとともに、経口投与による吸収性も良好であることから、ヒトを含む動物におけるＴＮＦ－ α の過剰産生に起因する疾患、例えばアレルギー性疾患、炎症性疾患又は自己免疫疾患の予防又は治療薬として有用である。ＴＮＦ－ α の過剰産生に起因する疾患の具体例としては、慢性関節リウマチ、変形性関節炎、喘息、気管支炎、アトピー性皮膚炎、炎症性内臓疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、後天性免疫不全症候群（ＡＩＤＳ）などが挙げられる。

本発明の医薬組成物は化合物（１）を有効成分とするものであり、この有効成分を単独又は他の薬学的に許容される溶解剤、賦形剤、結合剤、希釈剤等の担体を用いて、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、粉末剤、注射剤、坐剤等の製剤とすることができる。これらの製剤は、公知の方法で製造することができる。例えば、経口投与用製剤とする場合には、化合物（１）をトラガントガム、アラビアガム、ショ糖エステル、レシチン、オリーブ油、大豆油、PEG400等の溶解剤、澱粉、マンニトール、乳糖等の賦形剤；カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース等の結合剤；結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム等の崩壊剤；タルク、ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤、軽質無水ケイ酸等の流動性向上剤等と適宜組み合わせて処方することにより製造することができる。本発明の医薬組成物は、経口投与又は非経口投与により投与される。

本発明の医薬組成物の投与量は、患者の体重、年齢、性別、症状等によって異なるが、化合物（１）として、通常成人の場合、一日0.01～1000 mg、好ましくは0.1～100 mgを1～3回に分けて投与するのが好ましい。

実施例

次に、実施例を挙げて本発明をさらに説明するが、本発明はこれら実施例に限

定されものではない。

実施例 1 : 2-シクロプロピルメチル-6-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジンを3-オンの製造

1) 4-カルボキシ-6-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-2H-ピリダジンを3-オンの製造

5-アセチルクマラン [Brown H. C., Inukai T., *J. Am. Chem. Soc.*, 83 4825 (1961)] 5.0 g (30.8ミリモル) とジエチルケトマロネート 5.9 g (33.9 ミリモル) を合わせ120℃で39時間攪拌した。この反応混合物のイソプロパノール (100 mL) 溶液にヒドラジン1水和物3.38 g (67.5ミリモル) を加え、100℃で6時間加熱攪拌した。2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (7 mL) を加え、さらに同温度で4時間攪拌させた。これを氷冷し濃塩酸を加えて系内を酸性にし、析出物をろ取し、これを水で十分に洗浄後乾燥し、黄色粉末として標題化合物5.9 g (74.1%) を得た。

2) 6-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジンを3-オンの製造

4-カルボキシ-6-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-2H-ピリダジンを3-オン5.9 g (22.8 ミリモル) のメタノール (100 mL) 懸濁溶液に、氷冷下塩化チオニル3 g (25.1ミリモル) を滴下し、80℃で3時間攪拌した。反応液は室温に戻し、溶媒を減圧下留去した。残渣に氷冷下で水を加え析出物をろ取し、水洗後乾燥し、淡黄色微針状結晶として標題化合物4.90 g (78.8%) を得た。

融点 : 192-200℃

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ :

3.28 (2H, t, $J=8.3$ Hz), 3.99 (3H, s), 4.66 (2H, t, $J=8.3$ Hz), 6.87 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.56

(1H, d, J= 8.3 Hz), 7.68 (1H, s), 8.31 (1H, s).

3) 4-カルボキシ-2-シクロプロピルメチル-6-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-2H-ピリダジンを3-オンの製造

6-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジンを3-オン2.0 g (7.35ミリモル)の*N,N*-ジメチルホルムアミド (17 mL) 溶液に炭酸カリウム2.0 g (14.7ミリモル)、プロモメチルシクロプロパン1.2 g (8.8ミリモル)を加え80℃で2時間攪拌した。反応液を室温に戻し飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、抽出液は飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、2.66 gの粗生成物を得た。この粗生成物のメタノール (20 mL) 懸濁溶液に2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (20 mL)を加え、60℃で1時間攪拌した。室温に戻し、水を加え、さらに濃塩酸で系内を酸性にした後、酢酸エチルで抽出を行った。抽出液は飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣をクロロホルム-ヘキサンから再結晶を行い、黄色粉末として標題化合物1.88 g (81.7%)を得た。

融点: 160-165℃.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ:

0.50-0.55 (2H, m), 0.60-0.66 (2 H, m), 1.46 (1H, m), 3.30 (2H, t, J= 8.8 Hz), 4.22 (2H, t, J= 7.3 Hz), 4.67 (2H, t, J= 8.8 Hz), 6.89 (1H, d, J= 8.5 Hz), 7.65 (1H, dd, J= 8.5, 2.0 Hz), 7.72 (1H, s), 8.62 (1H, s).

4) 2-シクロプロピルメチル-6-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジンを3-オンの製造

4-カルボキシ-2-シクロプロピルメチル-6-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-2H-ピリダジンを3-オン1.8 g (5.76ミリモル)のTHF (25 mL) 溶液に、トリエチルアミン641 mg (6.34ミリモル)を加え、氷冷下クロロ炭酸エチル688 mg (6.34ミリモル)のTHF (1 mL) 溶液を滴下し30

分間攪拌した。トリエチルアミン塩酸塩をろ過し、ろ液に氷冷下水素化ホウ素ナトリウム327 mg (8.64ミリモル) の水 (2 mL) 溶液を加え、15分間室温で攪拌した。反応液に2 mol/L塩酸水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [シリカゲル 60 g、クロロホルム/メタノール (100/1)] にて分離精製を行い、淡黄色粉末として標題化合物566 mg (32.9%) を得た。

融点: 115–117°C.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ :

0.46–0.51 (2H, m), 0.54–0.60 (2H, m), 1.43 (1H, m), 3.28 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 4.10 (2H, d, $J = 7.1$ Hz), 4.64 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 4.71 ((2H, d, $J = 0.73$ Hz), 6.85 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.55 (1H, dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz), 7.63 (1H, s), 7.68 (1H, s).

5) 2-シクロプロピルメチル-6-(2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジンを3-オンの製造

2-シクロプロピルメチル-6-(2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジンを3-オン540 mg (1.81ミリモル) の塩化メチレン (12 mL) 溶液に、氷冷下トリエチルアミン238 mg (2.35ミリモル)、メタンスルホンクロリド249 mg (2.17ミリモル) を加え、1時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。その抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧下留去して得られた残渣をクロロホルム-ヘキサンから再結晶を行い、淡黄色結晶性粉末として標題化合物607 mg (89.1%) を得た。

融点: 108–111°C.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ :

0.45-0.50 (2H, m), 0.53-0.60 (2H, m), 1.42 (1H, m), 3.17 (3H, s), 3.29 (2H, t, J= 8.8 Hz), 4.10 (2H, d, J= 7.3 Hz), 4.65 (2H, t, J= 8.8 Hz), 5.28 (2H, d, J= 0.97 Hz), 6.86 (1H, d, J= 8.3 Hz), 7.56 (1H, dd, J= 8.3, 2.0 Hz), 7.67 (1H, s), 7.75 (1H, s).

6) 2-シクロプロピルメチル-6-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-シクロプロピルメチル-6-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オン 100 mg (0.27ミリモル) のアセトニトリル (1.5 mL) 溶液に、炭酸カリウム 55 mg (0.40ミリモル)、1-メチルピペラジン 32 mg (0.32ミリモル) を加え、80℃ で3時間攪拌した。反応液を室温に戻し、水を加えた後、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して、得られた残渣を分取用薄層シリカゲルクロマトグラフィー [クロロホルム/メタノール (10/1)] で分離精製後、クロロホルム-ヘキサンより再結晶し淡黄色針状晶として標題化合物 54 mg (53.5%) を得た。

融点: 128-130℃.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ :

0.45-0.57 (4H, m), 1.42 (1H, m), 2.43 (3 H, s), 2.60-3.00 (8H, m), 3.29 (2H, t, J= 8.8 Hz), 3.61 (2H, s), 4.09 (2H, d, J= 7.2 Hz), 4.64 (2H, t, J= 8.8 Hz), 6.82 (1H, d, J= 8.3 Hz), 7.55 (1H, d, J= 8.3 Hz), 7.69 (1H, s), 7.71 (1H, s).

IR (KBr) cm^{-1} : 1651, 1608, 1501, 1242, 1168, 808.

Mass m/z : 380 (M^+).

実施例2: 4-N, N-ビス (2-ヒドロキシエチル) アミノメチル-2-シクロプロピルメチル-6-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-

2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-シクロプロピルメチル-6-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンとジエタノールアミンを実施例1(6)の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率74.5%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.40-0.65(4H, m), 1.42 (1H, m), 2.70-3.05 (4H, m), 3.28(2H, t, $J=8.8$ Hz), 3.50-4.00(6H, m), 4.11(2H, d, $J=8.5$ Hz), 4.64(2H, t, $J=8.8$ Hz), 6.85(1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.58(1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.71(1H, s), 7.80(1H, s).

IR(Neat) cm^{-1} : 3392, 1645, 1602, 1516, 1238, 1047.

Mass m/z : 354($\text{M}^+-\text{CH}_2\text{OH}$).

実施例3: 2-シクロプロピルメチル-6-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-4-ジメチルアミノメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-シクロプロピルメチル-6-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オン 120 mg (0.32ミリモル) に40%ジメチルアミン水溶液(2 mL)を加え、80°Cで2時間攪拌した。反応液は室温に戻し、水を加えた後、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した後、クロロホルム-ヘキサンより再結晶し、黄色粉末として標題化合物53 mg (51.1%)を得た。

融点: 109-110°C.

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.45-0.56(4H, m), 1.43 (1H, m), 2.44 (3H, s), 3.28(2H, t, $J=8.8$ Hz), 3.62(2H, s), 4.10(2H, d, $J=7.3$ Hz), 4.63(2H, t, $J=8.8$ Hz), 6.85(1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.62(1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.72(1H, s), 7.92(1H, m).

IR(KBr) cm^{-1} : 1651, 1606, 1499, 1243, 1102, 820.

Mass m/z : 325 (M^+).

実施例4：2-シクロプロピルメチル-6-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-4-(1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジンを3-オンの製造

1) 4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-2-シクロプロピルメチル-6-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-2H-ピリダジンの製造

2-シクロプロピルメチル-6-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンと tert-ブチル-1-ピペラジンカルボキシラートを実施例1(6)の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率 97.6 %で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

0.45-0.50(2H, m), 0.51-0.58(2H, m), 1.42 (1H, m), 1.47 (9H, s), 2.45-2.60(4H, m), 3.29(2H, t, $J=8.8$ Hz), 3.45-3.55(4H, m), 3.58(2H, brs), 4.10(2H, d, $J=7.1$ Hz), 4.64(2H, t, $J=8.8$ Hz), 6.86(1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.55(1H, m), 7.69(1H, s), 7.75(1H, m).

2) 2-シクロプロピルメチル-6-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-4-(1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-(4-tert-ブトキシカルボニル-1-ピペラジニル)メチル-2-シクロプロピルメチル-6-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-2H-ピリダジン-3-オン 121 mg (0.26 ミリモル) を氷水冷却下トリフルオロ酢酸 (1.1mL) に溶かし、同温度で15分間攪拌した。反応液に水 (10 mL) を加え炭酸カリウムでアルカリ性とし、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水 (20 mL) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、黄色油状物として標題化合物 83 mg (87.4 %) を得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ :

0.44–0.58 (4H, m), 1.43 (1H, m), 2.58–2.70 (5H, m), 2.99–3.10 (4H, m), 3.29 (2H, t, $J = 8.5$ Hz), 3.57 (2H, s), 4.09 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 4.64 (2H, t, $J = 8.5$ Hz), 6.86 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.56 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.68 (1H, s), 7.74 (1H, m).

IR (Neat) cm^{-1} : 1652, 1607, 1497, 1238, 1102, 821.

Mass m/z : 366 (M^+).

実施例5 : 4-アミノメチルー2-シクロプロピルメチルー6-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-シクロプロピルメチルー6-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-4-メタンスルホニルオキシメチルー2H-ピリダジン-3-オン 140 mg (0.37ミリモル) とフタルイミドカリウム 83 mg (0.56ミリモル) をN,N-ジメチルホルムアミド 4 mL に加え80°Cで2時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水 (20 mL) で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた粗生成物のメタノール (4.2 mL) 溶液に、ヒドラジン1水和物91 mg (1.85ミリモル) を加え、2時間加熱還流した。メタノールを減圧留去し残渣にクロロホルムを加え、水、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣を分取用薄層シリカゲルクロマトグラフィー (展開溶媒 : クロロホルム/10% w/vアンモニア性メタノール (20/1)) で分離精製し黄色油状物として標題化合物91 mg (82.3 %)を得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ :

0.44–0.60 (4H, m), 1.42 (1H, m), 3.27 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 3.92 (2H, s), 4.09 (2H, d, $J = 7.1$ Hz), 4.63 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 6.84 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.56 (1H, dd, $J = 8.3, 1.2$ Hz), 7.69 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 8.02 (1H, s).

IR (Neat) cm^{-1} : 1648, 1605, 1498, 1238, 1105, 754.

Mass m/z : 297 (M⁺).

実施例6： 2-（4-フルオロベンジル）-6-（2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル）-4-（4-メチル-1-ピペラジニル）メチル-2H-ピリダジンを3-オンの製造

1) 4-カルボキシ-2-（4-フルオロベンジル）-6-（2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル）-2H-ピリダジンを3-オンの製造

6-（2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル）-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジンを3-オンと4-フルオロベンジルクロリドを実施例1（3）の方法に従って反応し、黄色粉末として標題化合物を収率 54.7 %で得た。

融点：215-218°C.

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ:

3.30(2H, t, J= 8.8 Hz), 4.68(2H, t, J= 8.8 Hz), 5.46(2H, s), 6.87(1H, d, J= 8.5 Hz), 7.04-7.08(2H, m), 7.50-7.54(2H, m), 7.63(1H, dd, J= 8.5, 2.0 Hz), 7.70(1H, s), 8.60(1H, s), 14.06(1H, s).

2) 2-（4-フルオロベンジル）-6-（2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル）-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジンを3-オンの製造

4-カルボキシ-2-（4-フルオロベンジル）-6-（2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル）-2H-ピリダジンを3-オンを実施例1（4）の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率 43.4 %で得た。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ:

3.28(2H, t, J= 8.8 Hz), 4.64(2H, t, J= 8.8 Hz), 4.69(2H, d, J= 1.2 Hz), 5.35(2H, s), 6.85(1H, d, J= 8.5 Hz), 6.98-7.04(2H, m), 7.46-7.50(2H, m), 7.55(1H, dd, J= 8.5, 2.0 Hz), 7.64(1H, s), 7.67(1H, brs).

3) 2-（4-フルオロベンジル）-6-（2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル）-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジンを3-オンの製造

2- (4-フルオルベンジル) - 6- (2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) - 4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 1 (5) の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率 78.6 %で得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ :

3.14(3H, s), 3.29(2H, t, $J=8.8$ Hz), 4.65(2H, t, $J=8.8$ Hz), 5.27(2H, d, $J=1.5$ Hz), 5.35(2H, s), 6.86(1H, d, $J=8.5$ Hz), 6.98-7.05(2H, m), 7.45-7.50(2H, m), 7.55(1H, dd, $J=8.5, 2.0$ Hz), 7.65(1H, brs), 7.75(1H, brs).

4) 2- (4-フルオロベンジル) - 6- (2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) - 4- (4-メチル-1-ピペラジニル) メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2- (4-フルオロベンジル) - 6- (2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) - 4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 1 (6) の方法に従って反応し、淡黄色粉末として標題化合物を収率 54.8 %で得た。

融点 : 179-180°C.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ :

2.43(3H, s), 2.64-2.74(8H, m), 3.29(2H, t, $J=8.5$ Hz), 3.58(2H, s), 4.65(2H, t, $J=8.5$ Hz), 5.34(2H, s), 6.86(1H, d, $J=8.5$ Hz), 6.98-7.04(2H, m), 7.46-7.51(2H, m), 7.54(1H, dd, $J=8.5, 2.0$ Hz), 7.67(1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.70(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 1653, 1609, 1501, 1240, 1119, 819.

Mass m/z : 434 (M^+).

実施例 7 : 2- (4-フルオロベンジル) - 6- (2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) - 4- (4-メチル-1-ピペラジニル) メチル-2H-ピリダジン-3-オン 2塩酸塩の製造

2- (4-フルオロベンジル) - 6- (2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン

－5－イル)－4－(4－メチル－1－ピペラジニル)メチル－2H－ピリダジン－3－オン 109 mg (0.25ミリモル)のメタノール (1 mL) 溶液に、室温で 4 mol/L塩酸/酢酸エチル溶液 (0.15 mL) を攪拌下滴下した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をメタノール－エーテルから再結晶を行い、淡黄色針状晶として標題化合物 112 mg (88.0%) を得た。

融点：201－204°C (dec.).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ :

2.79 (3H, s), 2.99 (4H, brs), 3.13 (2H, brs), 3.30 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 3.45 (2H, brs), 3.67 (2H, s), 4.65 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 5.34 (2H, s), 6.86 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.01 (2H, dd, $J = 8.8, 8.8$ Hz), 7.49 (2H, dd, $J = 8.8, 5.4$ Hz), 7.60 (1H, brs), 7.51 (1H, m), 7.66 (1H, s).

IR (KBr) cm^{-1} : 3437, 1655, 1608, 1510, 1497, 1438, 1240.

Mass m/z : 434 (M^+).

実施例 8 : 2－(4－クロロベンジル)－6－(2, 3－ジヒドロ－1－ベンゾフラン－5－イル)－4－(4－メチル－1－ピペラジニル)メチル－2H－ピリダジン－3－オンの製造

1) 4－カルボキシ－2－(4－クロロベンジル)－6－(2, 3－ジヒドロ－1－ベンゾフラン－5－イル)－2H－ピリダジン－3－オンの製造

6－(2, 3－ジヒドロ－1－ベンゾフラン－5－イル)－4－メトキシカルボニル－2H－ピリダジン－3－オンと 4－クロロベンジルクロリドを実施例 1 (3) の方法に従って反応し、黄色粉末として標題化合物を収率 89.3 % で得た。

融点：200－210°C.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ :

3.30 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 4.68 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 5.45 (2H, s), 6.89 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.35 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.46 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.62 (1H, dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz), 7.70 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.61 (1H, s), 14.02 (1H, brs).

2) 2-(4-クロロベンジル)-6-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-カルボキシ-2-(4-クロロベンジル)-6-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(4)の方法に従って反応し、淡黄色粉末として標題化合物を収率 32.7 %で得た。

融点: 129-134°C.

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ:

3.28(2H, t, J= 8.8 Hz), 4.64(2H, t, J= 8.8 Hz), 4.69(2H, s), 5.35(2H, s), 6.85(1H, d, J= 8.3 Hz), 7.28-7.32(2H, m), 7.41-7.43(2H, m), 7.55(1H, m), 7.65(1H, m), 7.66(1H, brs).

3) 2-(4-クロロベンジル)-6-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-(4-クロロベンジル)-6-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(5)の方法に従って反応し、黄色粉末として標題化合物を収率 96.6 %で得た。

融点: 69-70°C.

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ:

3.15(3H, s), 3.29(2H, t, J= 8.8 Hz), 4.65(2H, t, J= 8.8 Hz), 5.24(2H, s), 5.34(2H, s), 6.86(1H, d, J= 8.3 Hz), 7.30-7.32(2H, m), 7.41-7.43(2H, m), 7.55(1H, m), 7.65(1H, m), 7.75(1H, m).

4) 2-(4-クロロベンジル)-6-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-(4-クロロベンジル)-6-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オン

を実施例 1 (6) の方法に従って反応し、微黄色針状晶として標題化合物を収率 46.3 %で得た。

融点 : 149–150°C.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ :

2.55(3H, s), 2.75–2.95(8H, m), 3.29(2H, t, $J=8.5$ Hz), 3.61(2H, s), 4.65(2H, t, $J=8.5$ Hz), 5.33(2H, s), 6.86(1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.29(2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.43(2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.53(1H, brs, $J=8.3$ Hz), 7.64–7.70(2H, m).

IR(KBr) cm^{-1} : 1654, 1609, 1499, 1241, 1118, 808.

Mass m/z : 450 (M^+), 452 (M^+).

実施例 9 : 2 – (4 – クロロシンナミル) – 6 – (2, 3 – ジヒドロ – 1 – ベンゾフラン – 5 – イル) – 4 – (4 – メチル – 1 – ピペラジニル) メチル – 2 H – ピリダジン – 3 – オンの製造

1) 4 – カルボキシ – 2 – (4 – クロロシンナミル) – 6 – (2, 3 – ジヒドロ – 1 – ベンゾフラン – 5 – イル) – 2 H – ピリダジン – 3 – オンの製造

6 – (2, 3 – ジヒドロ – 1 – ベンゾフラン – 5 – イル) – 4 – メトキシカルボニル – 2 H – ピリダジン – 3 – オンと 4 – クロロシンナミルクロリドを実施例 1 (3) の方法に従って反応し、橙色粉末として標題化合物を収率 44.4 %で得た。
融点 : 177–181°C.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ :

3.29(2H, t, $J=8.5$ Hz), 4.67(2H, t, $J=8.5$ Hz), 5.09(2H, dd, $J=6.7, 1.2$ Hz), 6.39(1H, dt, $J=15.9, 6.7$ Hz), 6.73(1H, d, $J=15.9$ Hz), 6.89(1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.29(2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.33(2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.64(1H, dd, $J=8.5, 2.0$ Hz), 7.70(1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.63(1H, s).

2) 2 – (4 – クロロシンナミル) – 6 – (2, 3 – ジヒドロ – 1 – ベンゾフラン – 5 – イル) – 4 – ヒドロキシメチル – 2 H – ピリダジン – 3 – オンの製造

4-カルボキシ-2-(4-クロロシンナミル)-6-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(4)の方法に従って反応し、淡黄色粉末として標題化合物を収率 31.1 %で得た。

融点: 131-141°C.

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

3.27(2H, t, $J=8.5$ Hz), 4.64(2H, t, $J=8.5$ Hz), 4.71(2H, d, $J=1.2$ Hz), 4.98(2H, dd, $J=6.6, 1.2$ Hz), 6.41(1H, dt, $J=15.9, 6.6$ Hz), 6.65(1H, d, $J=15.9$ Hz), 6.85(1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.26(2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.31(2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.56(1H, brs, $J=8.8$ Hz), 7.66(1H, brs), 7.68(1H, brs).

3) 2-(4-クロロシンナミル)-6-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-(4-クロロシンナミル)-6-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(5)の方法に従って反応し、淡黄色粉末として標題化合物を収率 83.3 %で得た。

融点: 135-140°C.

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

3.16(3H, s), 3.28(2H, t, $J=8.5$ Hz), 4.65(2H, t, $J=8.5$ Hz), 4.98(2H, dd, $J=6.6, 1.2$ Hz), 5.28(2H, d, $J=1.2$ Hz), 6.39(1H, dt, $J=15.9, 6.6$ Hz), 6.66(1H, d, $J=15.9$ Hz), 6.86(1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.27(2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.31(2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.57(1H, brs, $J=8.5$ Hz), 7.67(1H, brs), 7.77(1H, t, $J=1.2$ Hz).

4) 2-(4-クロロシンナミル)-6-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-(4-クロロシンナミル)-6-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン

－5－イル)－4－メタンスルホニルオキシメチル－2H－ピリダジン－3－オンを実施例1(6)の方法に従って反応し、微褐色粉末として標題化合物を収率45.8%で得た。

融点：112－113℃.

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.49(3H, s), 2.60-2.84(8H, m), 3.29(2H, t, $J=8.5$ Hz), 3.61(2H, brs), 4.64(2H, t, $J=8.5$ Hz), 4.97(2H, d, $J=6.3$ Hz), 6.42(1H, dt, $J=15.9$, 6.3 Hz), 6.66(1H, d, $J=15.9$ Hz), 6.86(1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.25(2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.31(2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.54(1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.69(1H, s), 7.72(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 1648, 1607, 1496, 1238, 1091, 807.

Mass m/z : 476(M^+), 478(M^+).

実施例10：2－(4－クロロシンナミル)－6－(2, 3－ジヒドロ－1－ベンゾフラン－5－イル)－4－(4－メチル－1－ピペラジニル)メチル－2H－ピリダジン－3－オン 2塩酸塩の製造

2－(4－クロロシンナミル)－6－(2, 3－ジヒドロ－1－ベンゾフラン－5－イル)－4－(4－メチル－1－ピペラジニル)メチル－2H－ピリダジン－3－オンを実施例7の方法に従って反応し淡褐色結晶性粉末として標題化合物を収率40.5%で得た。

融点：248－251℃

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ :

2.81(3H, s), 3.25(2H, t, $J=8.8$ Hz), 3.50-4.00(10H, m), 4.60(2H, t, $J=8.8$ Hz), 4.97(2H, d, $J=5.6$ Hz), 6.42(1H, dt, $J=16.3$, 5.6 Hz), 6.64(1H, d, $J=16.3$ Hz), 6.89(1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.37(2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.47(1H, m), 7.49(2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.66(1H, dd, $J=8.3$, 2.0 Hz), 7.79(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 1652, 1607, 1492, 1239, 1091, 933.

実施例 11 : 6-(1-ベンゾフラン-5-イル)-2-(4-フルオロベンジル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

1) 5-アセチル-1-ベンゾフランの製造

5-アセチル-2-メトキシカルボニル-1-ベンゾフラン [Ramachandra P. K., Cheng T., Horton W. T., *J. Org. Chem.* 28 2744 (1963)] 795mg (3.64 ミリモル) をメタノール (7mL) に溶解し、20%水酸化ナトリウム (7mL) を加え60℃で1時間攪拌した。減圧濃縮後、反応混合物を塩酸酸性とし析出物を濾取し、水洗、乾燥して667 mgのカルボン酸を得た。このものをキノリン 3.3 g, 銅粉133 mgと共に窒素雰囲気下200℃で6時間加熱した。冷却後、反応混合物を酢酸エチルに溶解し、希塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水の順に洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去して黒褐色粉末として標題化合物517 mg (88.7%) を得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ :

2.67(3H, s), 6.87(1H, dd, $J = 2.0, 1.0$ Hz), 7.55(1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.70(1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.98(1H, dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz), 8.26(1H, d, $J = 2.4$ Hz).

Mass m/z : 160 (M^+).

2) 6-(1-ベンゾフラン-5-イル)-4-カルボキシ-2H-ピリダジン-3-オンの製造

5-アセチル-1-ベンゾフラン 536 mg (3.35ミリモル) とジエチルケトマロネート 642 mg (3.69 ミリモル) を合わせ120℃で34時間攪拌した。この反応混合物のイソプロパノール (8.5 mL) 溶液にヒドラジン1水和物247 mg (4.93ミリモル) を加え、100℃で6時間加熱攪拌した。2 mol/L水酸化ナトリウム水溶液 (5.2 mL) を加え、さらに同温度で4時間攪拌させた。これを氷冷し濃塩酸を加えて系内を酸性にし、析出物をろ取し、これを水で十分に洗浄後乾燥し、黄色粉

末として標題化合物397 mg (46.2%) を得た。

3) 6-(1-ベンゾフラン-5-イル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジーン-3-オンの製造

6-(1-ベンゾフラン-5-イル)-4-カルボキシ-2H-ピリダジーン-3-オンを実施例1(3)の方法に従って反応し、淡黄色粉末として標題化合物を収率95.6%で得た。

融点: 222-225°C.

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ:

4.01(3H, s), 6.85(1H, dd, J= 2.0, 0.98 Hz), 7.60(1H, d, J= 8.5 Hz), 7.70(1H, d, J= 2.2 Hz), 7.77(1H, dd, J= 8.5, 2.0 Hz), 8.04(1H, d, J= 2.2 Hz), 8.42(1H, s).

4) 6-(1-ベンゾフラン-5-イル)-4-カルボキシ-2-(4-フルオロベンジル)-2H-ピリダジーン-3-オンの製造

6-(1-ベンゾフラン-5-イル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジーン-3-オンと4-フルオロベンジルクロリドを実施例1(3)の方法に従って反応し、黄色粉末として標題化合物を収率73.4%で得た。

融点: 207-210°C.

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ:

5.50(2H, s), 6.88(1H, dd, J= 2.0, 0.98 Hz), 7.05-7.09(2H, m), 7.53-7.56(2H, m), 7.63(1H, d, J= 8.8 Hz), 7.72(1H, d, J= 2.2 Hz), 7.82(1H, dd, J= 8.8, 2.0 Hz), 8.08(1H, d, J= 2.2 Hz), 8.72(1H, s).

5) 6-(1-ベンゾフラン-5-イル)-2-(4-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジーン-3-オンの製造

6-(1-ベンゾフラン-5-イル)-4-カルボキシ-2-(4-フルオロベンジル)-2H-ピリダジーン-3-オンを実施例1(4)の方法に従って反応し、微黄色粉末として標題化合物を収率30.4%で得た。

融点：158－160℃.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ :

4.72 (2H, d, $J = 1.2$ Hz), 5.39 (2H, s), 6.85 (1H, dd, $J = 2.2, 0.98$ Hz), 6.99–7.06 (2H, m), 7.49–7.53 (2H, m), 7.59 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.69 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.76–7.79 (2H, m), 8.02 (1H, d, $J = 2.2$ Hz).

6) 6－(1－ベンゾフラン－5－イル)－2－(4－フルオロベンジル)－4－メタンスルホニルオキシメチル－2 H－ピリダジンを3－オンの製造

6－(1－ベンゾフラン－5－イル)－2－(4－フルオロベンジル)－4－ヒドロキシメチル－2 H－ピリダジンを3－オンを実施例1 (5)の方法に従って反応し、黄色粉末として標題化合物を収率 85.2 %で得た。

融点：162－165℃.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ :

3.16 (3H, s), 5.28 (2H, d, $J = 1.5$ Hz), 5.39 (2H, s), 6.86 (1H, dd, $J = 2.2, 0.98$ Hz), 7.00–7.06 (2H, m), 7.48–7.52 (2H, m), 7.59 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.70 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.77 (1H, dd, $J = 8.8, 2.2$ Hz), 7.86 (1H, t, $J = 1.2$ Hz), 8.01 (1H, d, $J = 2.0$ Hz).

7) 6－(1－ベンゾフラン－5－イル)－2－(4－フルオロベンジル)－4－(4－メチル－1－ピペラジニル)メチル－2 H－ピリダジンを3－オンの製造

6－(1－ベンゾフラン－5－イル)－2－(4－フルオロベンジル)－4－メタンスルホニルオキシメチル－2 H－ピリダジンを3－オンを実施例1 (6)の方法に従って反応し、淡黄色針状晶として標題化合物を収率61.7 %で得た。

融点：128－130℃.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ :

2.36 (3H, s), 2.55–2.70 (8H, m), 3.59 (2H, d, $J = 1.2$ Hz), 5.38 (2H, s), 6.86 (1H, dd, $J = 2.2, 0.98$ Hz), 6.99–7.05 (2H, m), 7.49–7.55 (2H, m),

7.59(1H, d, J= 8.5 Hz), 7.69(1H, d, J= 2.2 Hz), 7.77(1H, dd, J= 8.5, 2.2 Hz), 7.83(1H, s), 8.02(1H, d, J= 2.2 Hz).

IR(KBr) cm^{-1} : 1651, 1605, 1511, 1241, 1118, 770.

Mass m/z : 432 (M^+).

実施例 12: 2-[3-(2-クロロフェニル)プロピル]-6-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジンを3-オンの製造

1) 4-カルボキシ-2-[3-(2-クロロフェニル)プロピル]-6-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-2H-ピリダジンを3-オンの製造

6-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジンを3-オンと3-(2-クロロフェニル)-1-プロパノールメタンスルホネートを実施例1(3)の方法に従って反応し、黄色粉末として標題化合物を収率76.8%で得た。

融点: 137-140°C.

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.26-2.34(2H, m), 2.88(2H, t, J= 7.8 Hz), 3.30(2H, t, J= 8.8 Hz), 4.43(2H, t, J= 7.1 Hz), 4.67(2H, t, J= 8.8 Hz), 6.88(1H, d, J= 8.3 Hz), 7.12-7.24(3H, m), 7.33(1H, m), 7.63(1H, dd, J= 9.3, 2.0 Hz), 7.71(1H, brs), 8.59(1H, s), 14.22(1H, brs).

2) 2-[3-(2-クロロフェニル)プロピル]-6-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジンを3-オンの製造

4-カルボキシ-2-[3-(2-クロロフェニル)プロピル]-6-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-2H-ピリダジンを3-オンを実施例1(4)の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率49.6%

で得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ :

2.19-2.27 (2H, m), 2.85 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 3.28 (2H, t, $J=8.5$ Hz), 4.32 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 4.64 (2H, t, $J=8.5$ Hz), 4.70 (2H, d, $J=1.2$ Hz), 6.85 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.11-7.20 (3H, m), 7.32 (1H, m), 7.55 (1H, dd, $J=8.3, 1.2$ Hz), 7.63 (1H, s), 7.68 (1H, s).

3) 2-[3-(2-クロロフェニル)プロピル]-6-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-[3-(2-クロロフェニル)プロピル]-6-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(5)の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率95.9%で得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ :

2.19-2.27 (2H, m), 2.85 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 3.17 (3H, s), 3.29 (2H, t, $J=8.8$ Hz), 4.32 (2H, t, $J=7.1$ Hz), 4.65 (2H, t, $J=8.8$ Hz), 5.27 (2H, d, $J=1.5$ Hz), 6.86 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.12-7.20 (3H, m), 7.32 (1H, m), 7.56 (1H, dd, $J=8.5, 1.2$ Hz), 7.67 (1H, s), 7.74 (1H, s).

4) 2-[3-(2-クロロフェニル)プロピル]-6-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-[3-(2-クロロフェニル)プロピル]-6-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(6)の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率79.3%で得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ :

2.17-2.26(2H, m), 2.57(3H, s), 2.80-2.88(10H, m), 3.29(2H, t, J= 8.8 Hz), 3.63(2H, s), 4.31(2H, t, J= 7.3 Hz), 4.65(2H, t, J= 8.8 Hz), 6.86(1H, d, J= 8.5 Hz), 7.11-7.18(3H, m), 7.28-7.33(2H, m), 7.52(1H, s), 7.68(1H, s).

IR(Neat) cm^{-1} : 1652, 1608, 1498, 1237, 1015, 753.

Mass m/z : 478 (M^+), 480 (M^+).

実施例 13: 2-[3-(2-クロロフェニル)プロピル]-6-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジンを3-オン2塩酸塩の製造

2-[3-(2-クロロフェニル)プロピル]-6-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジンを3-オンを実施例7の方法に従って反応し淡褐色結晶性粉末として標題化合物を収率77.2%で得た。

融点: 228-231°C

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ :

2.05-2.15(2H, m), 2.75-2.85(2H, m), 2.81(3H, s), 3.26(2H, t, J= 8.8 Hz), 3.60-4.20(10H, m), 4.21(2H, t, J= 7.1 Hz), 4.61(2H, t, J= 8.8 Hz), 6.89(1H, d, J= 8.5 Hz), 7.20-7.30(3H, m), 7.38-7.41(2H, m), 7.65(1H, dd, J= 8.5, 2.0 Hz), 7.78(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 1660, 1610, 1499, 1238, 1018, 941.

実施例 14: 4-アミノメチル-2-[3-(2-クロロフェニル)プロピル]-6-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-2H-ピリダジンを3-オンの製造

2-[3-(2-クロロフェニル)プロピル]-6-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジンを3-オンを実施例5の方法に従って反応し黄色油状物として標題化合物を収率58.3%で得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ :

2.11-2.26(2H, m), 2.85(2H, t, $J=7.3$ Hz), 3.27(2H, t, $J=8.8$ Hz),
3.90(2H, s), 4.31(2H, t, $J=7.3$ Hz), 4.63(2H, t, $J=8.8$ Hz), 6.84(1H, d,
 $J=8.5$ Hz), 7.10-7.19(3H, m), 7.32(1H, m), 7.56(1H, dd, $J=8.5, 2.0$ Hz),
7.68(1H, s), 7.69(1H, s).

IR(Neat) cm^{-1} : 1652, 1606, 1498, 1238, 1108, 754.

Mass m/z : 395 (M^+), 397 (M^+).

実施例 15 : 2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-6-(2,3-ジヒ
ドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)
メチル-2H-ピリダジンを3-オンの製造

1) 4-カルボキシ-2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-6-(2,3-
ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-2H-ピリダジンを3-オンの製
造

6-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-4-メトキシカル
ボニル-2H-ピリダジンを3-オンと3-(4-クロロフェニル)-1-プロパ
ノールメタンスルホネートを実施例 1 (3) の方法に従って反応し、黄色粉末と
して標題化合物を収率71.0 %で得た。

融点 : 157-160°C.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ :

2.21-2.30(2H, m), 2.73(2H, t, $J=7.6$ Hz), 3.03(2H, t, $J=8.8$ Hz), 4.38(2H,
t, $J=7.3$ Hz), 4.68(2H, t, $J=8.8$ Hz), 6.89(1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.13(2H,
d, $J=8.3$ Hz), 7.24(2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.62(1H, dd, $J=8.3, 2.0$ Hz),
7.69(1H, s), 8.58(1H, s), 14.19(1H, brs).

2) 2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-6-(2,3-ジヒドロ-1-
ベンゾフラン-5-イル)-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジンを3-オ
ンの製造

4-カルボキシ-2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-6-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-2H-ピリダジーン-3-オンを実施例1(4)の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率53.3%で得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ :

2.16-2.24(2H, m), 2.70(2H, t, $J=7.3$ Hz), 3.28(2H, t, $J=8.8$ Hz), 4.27(2H, t, $J=7.3$ Hz), 4.65(2H, t, $J=8.8$ Hz), 4.76(2H, d, $J=1.2$ Hz), 6.85(1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.14(2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.23(2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.55(1H, dd, $J=8.3, 2.2$ Hz), 7.61(1H, s), 7.66(1H, brs).

3) 2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-6-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジーン-3-オンの製造

2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-6-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジーン-3-オンを実施例1(5)の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率96.9%で得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ :

2.16-2.23(2H, m), 2.70(2H, t, $J=7.6$ Hz), 3.17(3H, s), 3.29(2H, t, $J=8.8$ Hz), 4.27(2H, t, $J=7.3$ Hz), 4.65(2H, t, $J=8.8$ Hz), 5.25(2H, d, $J=1.5$ Hz), 6.86(1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.14(2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.23(2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.55(1H, dd, $J=8.3, 2.2$ Hz), 7.64(1H, s), 7.73(1H, s).

4) 2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-6-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジーン-3-オンの製造

2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-6-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジ

ン-3-オンを実施例1(6)の方法に従って反応し、黄色油状物として標題化合物を収率62.7%で得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ :

2.15-2.33(2H, m), 2.37(3H, s), 2.52-2.72(10H, m), 3.29(2H, t, $J=8.8$ Hz), 3.56(2H, d, $J=1.2$ Hz), 4.26(2H, t, $J=7.6$ Hz), 4.65(2H, t, $J=8.8$ Hz), 6.87(1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.14(2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.22(2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.53(1H, dd, $J=8.5, 2.0$ Hz), 7.67(1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.69(1H, s).

IR(Neat) cm^{-1} : 1649, 1607, 1496, 1237, 1015, 755.

Mass m/z : 478(M^+), 480(M^+).

実施例16 : 4-アミノメチル-2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-6-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-6-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例5の方法に従って反応し黄色油状物として標題化合物を収率54.5%で得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ :

2.15-2.23(2H, m), 2.70(2H, t, $J=7.3$ Hz), 3.27(2H, t, $J=8.8$ Hz), 3.90(2H, s), 4.26(2H, t, $J=7.3$ Hz), 4.64(2H, t, $J=8.8$ Hz), 6.84(1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.14(2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.22(2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.55(1H, dd, $J=8.5, 2.0$ Hz), 7.65-7.67(2H, m).

IR(Neat) cm^{-1} : 1652, 1606, 1496, 1238, 1103, 756.

Mass m/z : 395(M^+), 397(M^+).

実施例17 : 2-(2-クロロベンジル)-6-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

1) 4-カルボキシ-2-(2-クロロベンジル)-6-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

6-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-4-メトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンと2-クロロベンジルクロリドを実施例1

(3)の方法に従って反応し、黄色針状晶として標題化合物を収率75.0%で得た。
融点: 177.9-178.6°C.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ :

3.27(2H, t, $J=8.5$ Hz), 4.65(2H, t, $J=8.5$ Hz), 5.66(2H, s), 6.85(1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.23-7.33(3H, m), 7.45(1H, m), 7.59(1H, dd, $J=8.5, 2.0$ Hz), 7.67(1H, d, $J=1.5$ Hz), 8.65(1H, s), 14.03(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 1756, 1638, 1577, 1499, 1476, 1456, 1435, 1303, 1244.

2) 2-(2-クロロベンジル)-6-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

4-カルボキシ-2-(2-クロロベンジル)-6-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-2H-ピリダジン-3-オンを実施例1(4)の方法に従って反応し、淡黄色針状晶として標題化合物を収率42.8%で得た。

融点: 158.3-159.0°C.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ :

3.23(2H, t, $J=8.8$ Hz), 4.41(2H, t, $J=8.8$ Hz), 4.71(2H, d, $J=1.2$ Hz), 5.53(2H, s), 6.81(1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.13-7.24(3H, m), 7.40(1H, m), 7.53(1H, dd, $J=8.5, 2.0$ Hz), 7.65(1H, d, $J=1.5$ Hz), 7.72(1H, t, $J=1.2$ Hz).

IR(KBr) cm^{-1} : 3402, 1656, 1614, 1596, 1498, 1442, 1235.

Mass m/z : 368 (M^+), 370 (M^+).

3) 2-(2-クロロベンジル)-6-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オ

ンの製造

2- (2-クロロベンジル) -6- (2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) -4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジンを3-オンを実施例1 (5) の方法に従って反応し、淡黄色針状晶として標題化合物を収率 74.7 %で得た。

融点 : 118.2-118.9°C.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ :

3.16(3H, s), 3.25(2H, t, J= 8.8 Hz), 4.63(2H, t, J= 8.8 Hz), 5.28(2H, d, J= 1.5 Hz), 5.54(2H, s), 6.83(1H, d, J= 8.3 Hz), 7.16-7.27(3H, m), 7.41(1H, m), 7.53(1H, dd, J= 8.3, 2.0 Hz), 7.64(1H, d, J= 1.5 Hz), 7.80(1H, t, J= 1.2 Hz).

IR(KBr) cm⁻¹: 1655, 1608, 1398, 1444, 1356, 1242, 1166, 1040.

Mass m/z : 446 (M⁺), 448 (M⁺).

4) 2- (2-クロロベンジル) -6- (2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) -4- (4-メチル-1-ピペラジニル) メチル-2H-ピリダジンを3-オンの製造

2- (2-クロロベンジル) -6- (2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) -4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジンを3-オンを実施例1 (6) の方法に従って反応し、淡黄色針状晶として標題化合物を収率 42.5 %で得た。

融点 : 141.4-142.1°C.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ :

2.35(3H, s), 2.64(4H, brs), 2.78(4H, brs), 3.26(2H, t, J= 8.8 Hz), 3.60(2H, d, J= 1.5 Hz), 4.63(2H, t, J= 8.8 Hz), 5.54(2H, s), 6.88(1H, d, J= 8.3 Hz), 7.14-7.24(3H, m), 7.40(1H, m), 7.53(1H, dd, J= 8.3, 2.0 Hz), 7.66(1H, s), 7.78(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 1656, 1611, 1498, 1440, 1323, 1297, 1238.

Mass m/z : 450 (M^+), 452 (M^+).

実施例 18: 4-アミノメチル-2-(2-クロロベンジル)-6-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-(2-クロロベンジル)-6-(2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-4-メタンスルホニルオキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを実施例 5 の方法に従って反応し淡黄色針状晶として標題化合物を収率45.8%で得た。

融点: 120.1–122.8°C.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ :

3.24(2H, t, $J=8.8$ Hz), 3.93(2H, s), 4.62(2H, t, $J=8.8$ Hz), 5.28(2H, d, $J=1.5$ Hz), 5.54(2H, s), 6.82(1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.14–7.26(3H, m), 7.39(1H, m), 7.54(1H, dd, $J=8.3, 2.0$ Hz), 7.66(1H, s), 7.75(1H, s).

IR(KBr) cm^{-1} : 3354, 1654, 1613, 1499, 1438, 1239.

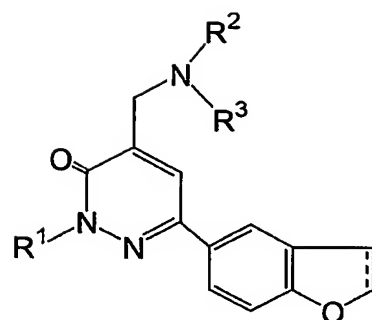
Mass m/z : 367 (M^+), 369 (M^+).

実験例 1

TNF- α 産生抑制作用測定法

10%牛胎仔血清 (FBS) を加えたDMEM培地に浮遊させたRAW264.7細胞を24穴プレートに 5×10^5 /1mL/穴ずつ播種した後、供試化合物を0~10 μM に添加し、30分間 CO_2 インキュベーターでインキュベーション後、リポポリサッカライドを1 $\mu\text{g/ml}$ に添加し、 CO_2 インキュベーターで8時間培養した。8時間後に培養上清を採取し、培養液中のTNF- α 量をELISAにより測定した。IC₅₀値は薬物無添加の場合の産生量との比較で求めた。代表的化合物についての結果を表1に示した。

表 1



----- : ベンゾフラン 2, 3 位結合

実施例 No.	-----	R ¹	R ² (R ³)N	TNF- α 産生抑制 作用 IC ₅₀ (μ M)
1	単結合		MeN	8.9
6	単結合		MeN	3.1
9	単結合		MeN	4.2
12	単結合		MeN	2.2
17	単結合		MeN	7.5
18	単結合		NH ₂	7.5

実験例 2

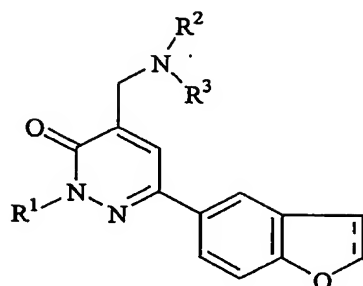
マウスにおける経口吸収性試験

乳鉢にて実施例 7、10 及び 13 の被検化合物を 0.5% HPMC で懸濁し、6 週齢の ICR 系雄性マウスに 10mg/kg を経口投与した。0.25、0.5、1 及び 4 時間後

に採血を行い、遠心分離により血漿を得た。化合物の血漿中濃度はH P L Cにより測定した。その結果、図 1 に示すように、本発明化合物は良好な吸収性が見られ、経口可能な医薬として有用である。

請求の範囲

1. 一般式 (1)



(1)

(式中、 R^1 は置換基を有していても良いアルキル基又は置換基を有していても良いアルケニル基を示し；

R^2 及び R^3 は、それぞれ水素原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、ジヒドロキシアルキル基又はアルキニル基を示すか、 R^2 と R^3 が隣接する窒素原子と一緒にあって、置換基を有していてもよい含窒素飽和複素環式基を形成してもよい。

破線は、この部分に二重結合があってもよいことを示す。)

で表されるベンゾフラン誘導体又はその塩。

2. R^1 が置換基を有していてもよい炭素数1～12のアルキル基又は置換基を有していてもよい炭素数2～12のアルケニル基である請求項1記載の化合物。

3. R^1 におけるアルキル又はアルケニル基の置換基が、炭素数6～14のアリール基又は1～3個の窒素原子を有する5又は6員環のヘテロアリール基であり、当該アリール又はヘテロアリール基にはハロゲン原子、アルキル基及びアルコキシ基から選ばれる1～3個が置換していてもよいものである請求項2記載の化合物。

4. R^2 及び R^3 が、それぞれ水素原子、アルキル基、ヒドロキシアルキル基、ジヒドロキシアルキル基又はアルキニル基を示すか、 R^2 と R^3 が隣接する窒素原子と一緒にあって5～7員の窒素含有飽和複素環式基を形成してもよく、当該

複素環式基にはハロゲン原子、アルキル基、アルコキシカルボニル基又はアラルキル基が置換していてもよいものである請求項 1 記載の化合物。

5. R^1 がシクロプロピルメチル基、シンナミル基、ハロゲノシンナミル基、ベンジル基、ハロゲノベンジル基、ジハロゲノベンジル基又は（ハロゲノフェニル）プロピル基であり； R^2 及び R^3 が、それぞれ水素原子、 C_{1-7} アルキル基又は C_{1-7} ヒドロキシアルキル基であり； R^2 と R^3 が形成する複素環式基が、 C_{1-7} アルキル基が置換していてもよいピペラジニル基である請求項 1 記載の化合物。

6. 2-シクロプロピルメチル-6-(2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、4-N, N, -ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノメチル-2-シクロプロピルメチル-6-(2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-2H-ピリダジン-3-オン、2-シクロプロピルメチル-6-(2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-4-ジメチルアミノメチル-2H-ピリダジン-3-オン、2-シクロプロピルメチル-6-(2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-4-(1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、4-アミノメチル-2-シクロプロピルメチル-6-(2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-2H-ピリダジン-3-オン、2-(4-フルオロベンジル)-6-(2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、2-(4-クロロベンジル)-6-(2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、2-(4-クロロシンナミル)-6-(2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、6-(1-ベンゾフラン-5-イル)-2-(4-フルオロベンジル)-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、2-[3-(2-クロロフェニル)プロピル]-6-

(2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) - 4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、4-アミノメチル-2-[3-(2-クロロフェニル)プロピル]-6-(2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) - 2H-ピリダジン-3-オン、2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-6-(2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) - 4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン、4-アミノメチル-2-[3-(4-クロロフェニル)プロピル]-6-(2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) - 2H-ピリダジン-3-オン、2-(2-クロロベンジル) - 6-(2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) - 4-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル-2H-ピリダジン-3-オン又は4-アミノメチル-2-(2-クロロベンジル) - 6-(2, 3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-イル) - 2H-ピリダジン-3-オンである請求項1記載の化合物。

7. 請求項1～6のいずれか1項記載の化合物又はその塩を有効成分とする医薬。

8. 腫瘍壊死因子(TNF- α)の過剰産生に起因する疾患の予防治療薬である請求項7記載の医薬。

9. 免疫性疾患、炎症性疾患又はアレルギー性疾患の予防治療薬である請求項7記載の医薬。

10. リウマチ、関節炎又は潰瘍性大腸炎の予防治療薬である請求項7記載の医薬。

11. 請求項1～7のいずれか1項記載の化合物又はその塩を有効成分とする腫瘍壊死因子(TNF- α)産生抑制剤。

12. 請求項1～6のいずれか1項記載の化合物又はその塩、及び薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物。

13. 腫瘍壊死因子(TNF- α)の過剰産生に起因する疾患の予防治療用医薬

組成物である請求項 1 2 記載の医薬組成物。

14. 免疫性疾患、炎症性疾患又はアレルギー性疾患の予防治療用医薬組成物である請求項 1 2 記載の医薬組成物。

15. リウマチ、関節炎又は潰瘍性大腸炎の予防治療用医薬組成物である請求項 1 2 記載の医薬組成物。

16. 請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項記載の化合物又はその塩の医薬製造のための使用。

17. 医薬が、腫瘍壊死因子 (TNF- α) の過剰産生に起因する疾患の予防治療薬である請求項 1 6 記載の使用。

18. 医薬が、免疫性疾患、炎症性疾患又はアレルギー性疾患の予防治療薬である請求項 1 6 記載の使用。

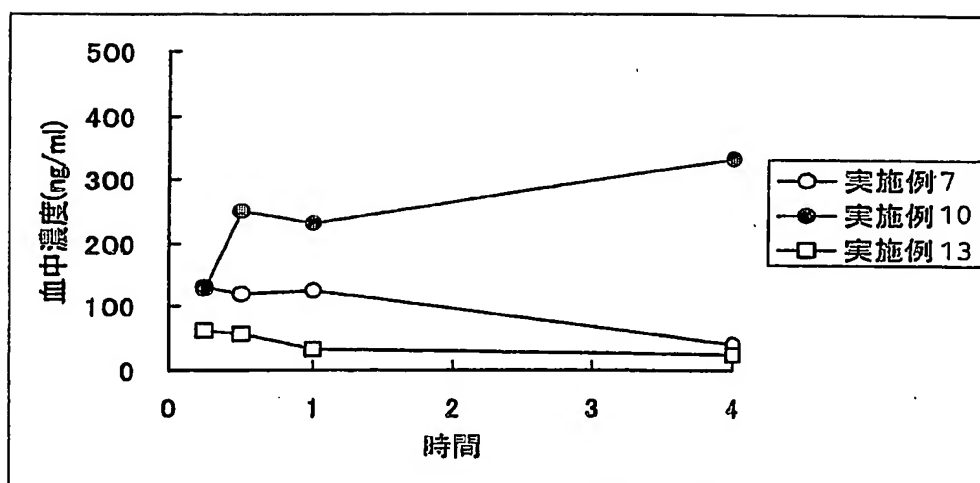
19. 医薬が、リウマチ、関節炎又は潰瘍性大腸炎の予防治療薬である請求項 1 6 記載の使用。

20. 請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項記載の化合物又はその塩を投与することを特徴とする腫瘍壊死因子 (TNF- α) の過剰産生に起因する疾患の処置方法。

21. 請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項記載の化合物又はその塩を投与することを特徴とする免疫性疾患、炎症性疾患又はアレルギー性疾患の処置方法。

22. リウマチ、関節炎又は潰瘍性大腸炎の処置である請求項 2 1 記載の処置方法。

図 1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/002633

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D405/04, A61K31/501, A61P1/04, 19/02, 29/00, 37/02,
37/08, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D405/04, A61K31/501, A61P1/04, 19/02, 29/00, 37/02,
37/08, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2000-290261 A (Mitsui Chemicals, Inc.), 17 October, 2000 (17.10.00), Claims 1 to 4 (Family: none)	1-19
A	EP 611815 A1 (CANON KABUSHIKI KAISHA), 24 August, 1994 (24.08.94), Full text & JP 6-239860 A & US 5733476 A	1-6

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
05 April, 2004 (05.04.04)

Date of mailing of the international search report
20 April, 2004 (20.04.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/002633

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 20 to 22

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 20 to 22 pertain to methods for treatment of the human body by surgery or therapy and diagnostic methods and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of (continue to extra sheet)

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/002633

Continuation of Box No.II-I of continuation of first sheet(2)

the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D405/04, A61K31/501, A61P1/04, 19/02, 29/00,
37/02, 37/08, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D405/04, A61K31/501, A61P1/04, 19/02, 29/00,
37/02, 37/08, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CA (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 2000-290261 A (三井化学株式会社) 2000. 10. 17, 請求項1-4 (ファミリーなし)	1-19
A	EP 611815 A1 (CANON KABUSHIKI KAISHA) 1994. 08. 24, 全文 & JP 6-239860 A & US 5733476 A	1-6

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

05. 04. 2004

国際調査報告の発送日

20. 4. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

油科 壮一

4C

3229

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 20-22 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲20-22は、人の身体の手術又は治療による処置及び診断方法に該当し、
PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。